

①

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c, 49/22

C 07 d, 99/22

Doc Ref. FP1
Appl. No. 10/567,788

DEUTSCHES PATENTAMT



②

Deutsche Kl.: 12 o, 19/03

12 p, 4/01

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 1945 703

Aktenzeichen: P 19 45 703.5

Anmeldetag: 10. September 1969

Offenlegungstag: 2. Juli 1970

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: 23. Oktober 1968

⑰

Land: V. St. v. Amerika

⑱

Aktenzeichen: 770098

⑤

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Arylchlorcarbonylketenen

⑥

Zusatz zu: —

⑦

Ausscheidung aus: —

⑧

Anmelder: Chas. Pfizer & Co. Inc., New York, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter: Beil, Dr. Walter; Hoepfner, Alfred; Wolff, Dr. Hans Joachim;
Beil, Dr. Hans Chr.; Rechtsanwälte, 6230 Frankfurt-Höchst

⑨

Als Erfinder benannt: Nakanishi, Susumu, Niantic, Con. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —
Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 1945 703

© 6.70 009 827 2055

8/110

RECHTSANWÄLTE
DR. JUR. DIPL.-CHEM. WALTER BEIL
ALFRED HOEPPENER
DR. JUR. DIPL.-CHEM. H.-J. WOLFF
DR. JUR. HANS CHR. BEIL

623 FRANKFURT AM MAIN - HÜCHST
ADELONSTRASSE 58

1945703

9. Sep. 1969

Unsere Nummer 15798

Chas. Pfizer & Co., Inc., New York, N.Y.
V.St.A.

Verfahren zur Herstellung von Arylchlor-
carbonylketenen

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Arylchlorcarbonylketenen, z.B. Phenylchlorcarbonylketen, durch Umsetzung einer Arylmalonsäure mit einem Halogenierungsmittel wie Thionylchlorid im Mol-Verhältnis von wenigstens 1:2 in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel und bei einer Temperatur von etwa 70-180°C.

Die Herstellung von Ketenen aus Malonsäurederivaten ist in der Literatur beschrieben. Staudinger, Helv.Chim. Acta 2, 306 (1925), stellte beispielsweise eine Reihe von niedermolekularen Dialkylketenen durch thermische Zersetzung von mit niederen Alkylgruppen disubstituierten Malonsäureanhydriden her. Nach einer etwas abgewandelten Methode unter Verwendung von gemischten Anhydriden, die aus disubstituier-

009827/2055

ten Malonsäuren und Diphenylketen hergestellt worden waren, stellten Staudinger et al., Ibid. 6, 291 (1923) und Ber. 46, 3539 (1913) verschiedene disubstituierte Ketene durch thermische Zersetzung her. Eine weitere bekannte Methode betrifft die Dehalogenierung von α -Halogenacylhalogeniden mit Zink; vergleiche Staudinger, Ann. 356, 71 (1907; 380, 298 (1911)). Durch Ausdehnung dieser Reaktion konnte Staudinger et al., Ber. 42, 4908 (1909) Äthylcarbäthoxyketen durch Dehalogenierung von Diäthyl- α -brom- α -äthylmalonat herstellen. Eine weitere Methode, nämlich die Zersetzung von Diazoketenen, ist zur Herstellung bestimmter Diarylketene herangezogen worden; vergleiche hierzu Smith et al., Org. Syntheses 20, 47 (1940); Gilman et al., Rec. trav. chim. 48, 464 (1929). Es ist weiterhin bekannt, daß bestimmte disubstituierte Acetylchloride unter dem Einfluß tertiärer Amine eine Dehydrohalogenierung erleiden und Ketoketene bilden. Diese Methode ist jedoch offensichtlich auf die Herstellung bestimmter hochmolekularer Arylketoketene beschränkt, die alle gegen eine Dimerisation verhältnismäßig resistent sind; vergleiche hierzu Staudinger et al., Ber. 41, 594 (1908).

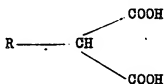
Die Umsetzung von Phenylmalonsäure mit Phosphorpentachlorid (Mol-Verhältnis 1:2) in Ätherlösung ist von Sorm et al., in Coll. Czech. Chem. Commun. 20, 593-6 (1955) berichtet worden; durch diese Umsetzung läßt sich Phenylmalonylchlorid gewinnen. Dieselben Autoren berichten l.c., daß bei Durchführung der Reaktion in Abwesenheit eines Lösungsmittels bei Rückflußtemperatur Phenylchloromalonylchlorid gebildet wird. Bei den Produkten lassen sich durch Vakuumdestillation isolieren.

Die Umsetzung von Arylmalonsäuren mit Phosphorpentachlorid Phosphortrichlorid, Phosphoroxychlorid und Thionylchlorid als Halogenierungsmittel bei Temperaturen von etwa 0 - 50°C mit anschließender thermischer Zersetzung des entstandenen Di-halogenides unter Bildung von Arylchlorcarbonylketenen ist in der USA-Patentanmeldung Serial No. 695 851 vom 5. Januar

009827/2055

1968 beschrieben.

Wie jetzt gefunden wurde, ist es überraschenderweise möglich, Arylchlorcarbonylketene leicht und in guter Ausbeute zu gewinnen, wenn man eine verbesserte Ausführungsform des in der USA-Patentanmeldung Serial No. 695 851 beschriebenen Verfahren anwendet. Die Verbesserung besteht darin, daß man eine Arylmalonsäure der Formel



in welcher R - allgemein als Arylgruppe bezeichnet - eine Thienyl-, Furyl-, Pyridyl-, Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe bedeutet (wobei der Substituent der Phenylgruppe Chlor, Brom, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederes Di-alkylamino oder Trifluormethyl sein kann), mit Thionylchlorid in einem Mol-Verhältnis von wenigsten 1:2 und bei einer Temperatur von etwa 70 bis etwa 180°C umsetzt.

Der Ablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens ist im Hinblick auf die Angaben in der zitierten älteren USA-Patentanmeldung völlig Überraschend; nach den dortigen Angaben muß die Reaktion bei Temperaturen von etwa 0 bis etwa 50°C unter Verwendung stöchiometrischer Mengenverhältnisse von Arylmalonsäure zu Halogenierungsmittel in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Die erheblichen Verbesserungen bezüglich der Ausbeute, die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erzielbar sind, sind im Hinblick auf die ältere Patentanmeldung ganz unerwartet. Das mit dem erfindungsgemäßen Verfahren in hoher Ausbeute gewinnbare Produkt fällt in guter Qualität an.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Arylchlorcarbonylketenen besteht in der Umsetzung einer Arylmalonsäure mit Thionylchlorid in einem Mol-Verhältnis von wenigstens 1:2

009827-2055

bei Temperaturen zwischen etwa 70 und etwa 180°C. Die Reaktion wird vorzugsweise unter einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Gas durchgeführt, wobei als geeignete Gase, die weder mit den Reaktionsteilnehmern noch mit den Reaktionsprodukten reagieren, Stickstoff, Helium, Kohlendioxid oder Luft infrage kommen; auf diese Weise erzielt man eine rasche Entfernung der Nebenprodukte, d.h. Chlorwasserstoff und Schwefeldioxid, sowie eine Verminderung der Reaktionsdauer. Als Alternative zu der Verwendung eines Inertgasstromes ist es auch möglich, die Reaktion unter etwas verringertem Druck durchzuführen. Die Verwendung eines Inertgases wird jedoch bevorzugt.

Als inertes Lösungsmittel eignet sich für die Umsetzung Toluol oder Xylol. Andere Lösungsmittel, die ebenfalls brauchbar sind, sind Dipropyläther, Dimethyläther von Äthylenglykol und Propylenglykol, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff.

Um optimale Ausbeuten an Arylchlorcarbonylketen zu erzielen, soll das Mol-Verhältnis von Arylmalonsäure zu Thionylchlorid wenigstens 1:2 betragen. Grundsätzlich kann man auch bei einem Mol-Verhältnis von 1:1 arbeiten; diese Arbeitsweise ist aber nicht günstig, weil sich dann geringere Ausbeuten ergeben. Vorzugsweise soll das Mol-Verhältnis der Reaktionsteilnehmer zwischen 1:2 und 1:4 liegen. Man kann gegebenenfalls auch bei noch höheren Mol-Verhältnissen als 1:4 arbeiten. Es ist auch möglich, mit einem großen Überschuß an Thionylchlorid zu arbeiten, so daß dieses gleichzeitig als Reaktionsteilnehmer und als Lösungsmittel wirkt; jedoch lassen sich auf diese Weise keine optimalen Ausbeuten erzielen.

Damit optimale Ausbeuten erzielt werden, ist es weiterhin wichtig, die Reaktion bei einer Temperatur durchzuführen, die hoch genug ist, daß das Thionylchlorid unter Rückfluß siedet.

009227/2055

Die Umsetzung kann bei Temperaturen zwischen 70 und 180°C durchgeführt werden, wobei der bevorzugte Temperaturbereich von etwa 80 bis etwa 140°C reicht. Temperaturen unter 70°C führen zu verringerten Ausbeuten an dem gewünschten Arylchlorcarbonylketen, und zwar infolge unvollständiger Umsetzung und längerer Reaktionszeiten. Temperaturen über 180°C führen ebenfalls zu verringerten Ausbeuten, und zwar im allgemeinen infolge einer Dimerisation des gebildeten Ketens.

Die Reaktionsdauer hängt selbstverständlich in erster Linie von der Reaktionstemperatur ab. Im allgemeinen läßt man die Reaktion solange ablaufen, bis die Entfernung des als Nebenprodukt gebildeten Chlorwasserstoffes im wesentlichen vollständig ist. Die Anwendung höherer Temperaturen und das Leiten eines Inertgasstromes durch oder über das Reaktionsgemisch oder eine Umsetzung unter etwas vermindertem Druck beschleunigen den vollständigen Ablauf der Reaktion.

Die Verwendung von Thionylchlorid als Halogenierungsmittel hat den Vorteil gegenüber anderen Halogenierungsmitteln wie Phosphorpentachlorid und Phosphortrichlorid, daß nur flüchtige Nebenprodukte gebildet werden. Auf diese Weise wird die Gewinnung der Arylchlorcarbonylketene sehr erleichtert. Das anfallende rohe Reaktionsgemisch kann nach einfacher Entfernung des nicht umgesetzten Thionylchlorids durch Destillation oder Verdampfen ohne weitere Reinigung des Arylchlorcarbonylketens als solches verwendet werden. Soll das Arylchlorcarbonylketen gereinigt werden, so geschieht dies am einfachsten durch Destillation unter vermindertem Druck. Die erfindungsgemäß hergestellten Arylchlorcarbonylketene lassen sich über raschenderweise ohne Freisetzung von Chlorwasserstoff destillieren. Dies steht in direktem Gegensatz zur Destillation von Arylchlorcarbonylketenen, die unter Verwendung von Phosphorpentachlorid oder Phosphortrichlorid als Halogenierungsmittel hergestellt worden sind. Diese letztgenannten Mittel machen es schwierig, die Destillation zu regulieren, weil während der

Destillation Chlorwasserstoff freigesetzt wird. Dieser Chlorwasserstoff stammt möglicherweise aus noch vorhandenem Halogenierungsmittel oder aus Nebenprodukten, die das Ketten zersetzen, und/oder aus einer weiteren Halogenierung etwa noch (infolge unvollständiger Umsetzung) vorhandener Arylmalonsäure.

Die Ausbeuten an Arylchlorcarbonylketenen, die sich mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gewinnen lassen, sind erheblich größer als bei bekannten Verfahren; die Qualität des erhaltenen Produktes ist besser als bei Verwendung anderer bekannter Halogenierungsmittel, wie bereits erläutert worden ist. Phenylchlorcarbonylketen läßt sich mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens in Ausbeuten bis zu 95 % gewinnen; diese Zahl steht im Gegensatz zu einer nur 68%igen Ausbeute, die sich bei Verwendung von Phosphorpentachlorid als Halogenierungsmittel gewinnen läßt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Arylchlorcarbonylketene sind als Zwischenprodukte für die Herstellung von Arylcarboxyketenestern durch Umsetzung mit Alkoholen brauchbar. Die Ester wiederum dienen als Acylierungsmittel bei der Herstellung von Estern von α -Carboxy-arylacetylderivaten der 6-Aminopenicillansäure, die per se wertvolle Antibiotika darstellen. Die Ester können auch zu den freien Säuren, d.h. α -Carboxy-arylacetylderivaten der 6-Aminopenicillansäure hydrolysiert werden, und zwar mit Hilfe des in der britischen Patentschrift 1 004 670 beschriebenen Verfahrens.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1Phenylchlorcarboxylketen**A. Umsetzung gemäß der Erfindung:**

Ein Dreihalskolben, der mit Kühler, Tropftrichter, Thermometer, Rührer und Gaseinlaßrohr versehen war, wurde mit 1 Mol Phenylmalonsäure und 250 ml Toluol beschickt; die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurden tropfenweise im Verlauf von 15 Minuten und unter gutem Rühren 3 Mol Thionylchlorid zu dem Gemisch gegeben, welches dann unter einem langsamen Stickstoffstrom 18,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt wurde. Die Rückflußtemperatur stieg im Verlauf dieser Zeit allmählich von 77 auf 124°C. Das überschüssige Thionylchlorid und die Hauptmenge des Toluols wurden dann unter vermindertem Druck bei einer Temperatur unter 35°C entfernt. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert; man erhielt auf diese Weise 170,5 g (94,7%ige Ausbeute) des gewünschten Produktes mit Kp. 95 - 102°C bei 1,75 mm. Das Produkt verfestigt sich beim Abkühlen auf 0°C.

B. Umsetzung mit Phosphorpentachlorid:

Zu einer Lösung von 46 g Phosphorpentachlorid in 100 ml Äthyläther wurden unter Rühren im Verlauf von 2 Minuten 10 g Phenylmalonsäure gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt, dann 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt und schließlich über Nacht bei Raumtemperatur abgestellt. Das überschüssige Phosphorpentachlorid wurde abfiltriert, und der Äther wurde unter Atmosphärendruck abgedampft. Das Reaktionsgemisch verändert seine Farbe allmählich von dunkelgelb nach rot. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Man erhält so das gewünschte Produkt mit Kp. 83 - 86°C bei 1,5 mm in Form einer gelben Flüssigkeit; Ausbeute: 68 %.

009827 2055

Beispiel 2Phenylchlorcarbonylketen

Die Arbeitsweise von Beispiel 1 wird wiederholt, wobei jedoch die nachstehend angegebenen Reaktionsbedingungen angewandt wurden. Die Ausbeuten waren in allen Fällen (falls nicht etwas anderes angegeben ist) mit denen von Beispiel 1 vergleichbar.

PMA ^(a) (Mol)	SOCl ₂ (Mol)	Lösungsmittel (Volumen in ml)	T, °C	Inertgas
1	2	Toluol - (500)	77-120	N ₂
1	2,2	Toluol - (250)	Rückfluß	N ₂
1	4	Toluol - (250)	Rückfluß	N ₂
1	10	Toluol - (500)	Rückfluß	N ₂
1	3	Toluol - (250)	Rückfluß	--
1	3	Xylol - (300)	Rückfluß	He
1	10	Xylol - (500)	Rückfluß	N ₂
1	4	Diglym ^(b) - (250)	77-180	--
1	22	CCl ₄ - (500)	Rückfluß	CO ₂
1	3	Toluol - (250)	Rückfluß	Luft
1	4	Toluol - (500)	Rückfluß	-- ^(c)
1	2	Benzol - (300)	Rückfluß	N ₂

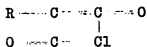
(a) PMA = Phenylmalonsäure

(b) Diglym = Dimethyläther des Äthylenglykols.

(c) Durchgeführt unter leicht vermindertem Druck unter Verwendung eines Aspirators.

Beispiel 3

Unter Anwendung des Verfahrens gemäß Beispiel 1 wurden die nachstehend aufgeführten Arylchlorcarbonylketene aus der entsprechenden Arylmalonsäure der Formel



hergestellt.

<u>R</u>	<u>R</u>
2-Thienyl	o-Tolyl
3-Thienyl	m-Tolyl
2-Pyridyl	p-Tolyl
3-Pyridyl	o-Methoxyphenyl
4-Pyridyl	p-Methoxyphenyl
2-Furyl	p-Trifluormethylphenyl
3-Furyl	p-Chlorphenyl
o-Butoxyphenyl	o-Dimethylaminophenyl
o-Butylphenyl	p-Dimethylaminophenyl
o-Diäthylaminophenyl	m-Methoxyphenyl
p-Di-(n-propyl)aminophenyl	m-Trifluormethylphenyl
o-Dibutylaminophenyl	o-Isopropylphenyl
m-Dimethylaminophenyl	o-Chlorphenyl
m-Äthoxyphenyl	o-Bromphenyl
m-Chlorphenyl	m-Bromphenyl

Beispiel 4

Methylester des Phenylcarboxyketens

Zu einer Lösung von 0,5 g Phenylchlorcarbonylketen in 5 ml Methylenchlorid gab man bei Raumtemperatur 0,1 ml wasserfreies Methanol. Dabei wird Chlorwasserstoff freigesetzt. Die Mischung wird unter einer Stickstoffatmosphäre gehalten und 20 Minuten

gerührt; anschließend wird das gewünschte Produkt durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

In der gleichen Weise lassen sich die Methyl- und Phenylester der Produkte von Beispiel 2 und Beispiel 3 herstellen.

Beispiel 5

α -Carbobenzyloxy-arylmethylpenicilline

Zu einer Lösung von 0,1 Mol eines geeigneten Arylchlor-carbonylketens in Methylenchlorid wurden 0,1 Mol Benzylalkohol gegeben. Das Methylenchlorid muß in einer solchen Menge verwendet werden, daß sich eine klare Lösung ergibt; im allgemeinen sind dazu etwa 5 bis 10 ml pro g Ketten erforderlich. Das Reaktionsgemisch wird bei 5 - 10°C unter einer Stickstoffatmosphäre und unter Ausschluß von Feuchtigkeit 1 Stunde gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 0,1 Mol des 6-Aminopenicillansäure-Triäthylaminsalzes in 50 ml Methylenchlorid zugefügt, worauf die Mischung bei -50°C 10 Minuten gerührt wird. Nach Entfernung des Kühlbades läßt man das Reaktionsgemisch unter kontinuierlichem Rühren Raumtemperatur annehmen.

Das Reaktionsgemisch wird dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Zitratpuffer (pH 5,5) aufgenommen, worauf das Produkt aus der Pufferlösung mit Chloroform extrahiert wird. Der Chloroformextrakt wird wiederum mit Zitratpuffer (pH 5,5) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält auf diese Weise das Natriumsalz des gewünschten Produktes.

Die Benzylester lassen sich durch katalytische Hydrierung wie folgt in die entsprechenden α -Carboxyarylmethylpenicilline umwandeln:

009827/2055

0,025 Mol des Esterproduktes in 200 ml Wasser werden zu einer vorhydrierten Suspension von 10% Palladium auf Kohle in Wasser (50 ml) gegeben. Die Mischung wird dann bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme vollständig ist. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert; das Filtrat wird mit Äther bedeckt (150 ml), gerührt und auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die Ätherschicht wird dann abgetrennt und die wässrige Phase wird mit weiterem Äther (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit 20 ml Wasser gewaschen und dann mit soviel Natriumbicarbonatlösung (10%) extrahiert, daß man eine wässrige Lösung mit pH 7 gewinnt. Durch Eindampfen der wässrigen Lösung erhält man das α -Carboxyarylmethylpenicillin in Form des Dinatriumsalzes.

Präparat A

Malonsäuren

Die folgenden Arylmalonsäuren, die in der Literatur noch nicht beschrieben sind, wurden nach der Methode von Wallingford et al., J. Am. Chem. Soc. 63, 2056-2059 (1964) hergestellt, indem man ein Alkylcarbonat, im allgemeinen Diäthylcarbonat, mit der äquimolekularen Menge des gewünschten Äthylarylacetas in Gegenwart eines Überschusses (4-8fach) an Natriumäthylat unter kontinuierlicher Entfernung des als Nebenprodukt gebildeten Alkoholes aus dem Reaktionsgemisch kondensierte. Die Ester lassen sich in bekannter Weise zu der Säure hydrolisieren.

COOH

R — CH

COOH

009827 2055

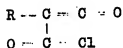
R	R
o-Methoxyphenyl	3-Pyridyl
m-Methoxyphenyl	4-Pyridyl
p-Methoxyphenyl	o-Butoxyphenyl
o-Trifluormethylphenyl*	o-Dimethylaminophenyl
m-Trifluormethylphenyl	o-Diäthylaminophenyl
p-Trifluormethylphenyl	m-Dimethylaminophenyl
o-Isopropylphenyl	p-Dimethylaminophenyl
3-Furyl	

* Die notwendige o-Trifluorphenylelessigsäure wurde aus o-Trifluorbenzonitril nach dem Verfahren von Corse et al., J. Am. Chem. Soc. 70, 2841 (1948) hergestellt; dieses Verfahren betrifft

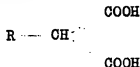
- (a) die Umwandlung des Nitrils zu o-Trifluormethylacetophenon mit Hilfe einer Grignard-Reaktion mit Methylmagnesiumjodid und mit anschließender Hydrolyse und
- (b) die Umsetzung des Acetophenon mit Schwefel und Morphin bei 135°C in 16 Stunden mit anschließender Behandlung mit Eisessig und Chlorwasserstoffsäure.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Arylchlorcarbonylketenen der Formel



durch Umsetzung einer Arylmalonsäure mit einem Halogenierungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Arylmalonsäure der Formel



in welcher R Thienyl, Furyl, Pyridyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl (wobei der Substituent Chlor, Brom, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederes Dialkylamino oder Trifluormethyl sein kann) bedeutet, mit Thionylchlorid in einem Mol-Verhältnis von wenigstens 1:2 in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel bei 70 - 180°C umgesetzt und das gebildete Arylchlorcarbonylketen isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das unter den Reaktionsbedingungen inerte Lösungsmittel Toluol ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Rückflußtemperatur durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung unter einem Inertgasstrom durchgeführt wird.

- 2 -
14

5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Mol-Verhältnis von Arylmalonsäure zu Thionylchlorid zwischen etwa 1:2 und etwa 1:4 liegt.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent R Phenyl oder Tienyl bedeutet.

Für Chas. Pfizer & Co. Inc.,
New York, N. Y., V. St. A.

N. B.
Rechtsanwalt